Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. *A. Werthemann*)

Der angeborene Eierstockmangel und seine Beziehung zu den Theorien der Geschlechtsbestimmung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans-Peter BUESS

von Basel

1950

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *A. Werthemann*.

Tag der Promotion: 3. März 1949.

Sonderdruck aus «Gynaecologia», Vol. 129, No. 6

1. Zur Einführung

Der angeborene, doppelseitige Mangel der Ovarien ist ein Vorkommnis, das vor allem darum unsere Beachtung verdient, weil beim Versuch einer Abklärung dieses eigenartigen und ausgefallenen Befundes viele Probleme von allgemeinem Interesse berührt werden. So ergibt sich eine enge Beziehung zu Fragen der Vererbung und der embryonalen Entwicklungsabläufe, wenn wir die Entstehungsweise und Entstehungszeit des Defektes diskutieren, wie auch zum Problem der Geschlechtsbestimmung in seiner Verbindung zu den Keimdrüsen. Ferner sind auch die Ergebnisse der klinischen Forschung zu berücksichtigen, die in jüngster Zeit eine bedeutsame Ergänzung zur Kenntnis unseres Vorwurfs gebracht hat.

In den letzten 25 Jahren sind einige gut untersuchte Sektionsfälle bekannt geworden, die außer dem beidseitigen Defekt der Eierstöcke meist keine weiteren genitalen Anomalien aufweisen. Treten solche dennoch auf, so stehen sie durch ihre Geringfügigkeit in keinem Verhältnis zu dem gewichtigen Befund des vollständigen Keimdrüsenmangels. Sonstige, den übrigen Organismus betreffende Abweichungen von der Norm, sind zwar auffällig häufig vorhanden, doch nur selten von schwerwiegender Natur. Hingegen findet sich bei diesen Personen als gemeinsames Merkmal fast ausnahmslos eine

in bezug auf Wachstum und Reife gleichartig mangelhafte körperliche Ausgestaltung, die von *Rößle* als typisches sekundäres Phänomen aufgefaßt wird und durch ihn unter der Benennung «sexogener Zwergwuchs» Eingang in das Schrifttum fand. Diesen ziemlich einheitlichen und verifizierten Fällen gilt unser Interesse.

Der heute vorherrschenden Meinung gemäß ist der Defekt der Ovarien als Mißbildung anzusehen (*Graber*, *Erskine* and *Rannie*, *Wilkins* and *Fleischmann* u. a.), doch bestehen, wie wir später sehen werden, auch andere Ansichten. Er tritt außerordentlich selten auf (*Kermauner*, *Menge* und *Öttingen*, *Miller* u. a.). Dabei ist freilich zu bedenken, daß bis in die jüngste Zeit das Stellen dieser Diagnose nur dann für berechtigt gehalten wurde, wenn eine gründliche anatomisch-histologische Abklärung vorlag, wie das seinerzeit von *Kermauner* gefordert worden war. Da sich die klinische Diagnose allein auf äußere Beobachtung, dann und wann einmal auch auf die Inspektion und Austastung einer Bauchhöhle anläßlich einer Laparotomie stützen konnte, wurde sie nicht anerkannt. Heute scheinen sich diese Verhältnisse geändert zu haben. Die Klinik behauptet durch bestimmte endokrinologische Untersuchungsmethoden das Fehlen der Eierstöcke bzw. von Eierstockgewebe mit Sicherheit nachweisen zu können, was bisher allein dem Pathologen vorbehalten schien. Da man weiß, daß dieser Organausfall zwar für die Genitalsphäre eines betroffenen Individuums bedeutsam ist und entsprechende Konsequenzen für die sexuelle Funktion hat, das Leben aber dadurch nicht gefährdet zu sein braucht, so läßt sich vorstellen, daß in den nächsten Jahren mancher Fall durch die Klinik erfaßt wird, der vielleicht nie zur Sektion gekommen wäre, wodurch die Bedeutung des Zufalls bei der Entdeckung des Defektes bedeutend vermindert wird.

Die gesamte bis zum Jahre 1912 aufgelaufene und recht große Literatur zum Thema wurde von *Kermauner* einer eingehenden Sichtung unterworfen mit dem Resultat, daß eigentlich keiner der bis dahin beschriebenen Fälle seiner Kritik standhielt. Wenn auch eine solche sehr berechtigt war, weil damit zahlreiche vage und zweifelhafte Beobachtungen ausgemerzt wurden, so engte sie die Möglichkeit einer Diagnose im Sinne des Eierstockmangels durch gewisse theoretische Überlegungen allzusehr ein. Wurde doch von *Kermauner* geltend gemacht, daß ein Individuum ohne Keimdrüsen als «Sexus anceps» zu definieren sei und weder Mann noch Weib sein könne, weil die Entscheidung für die Geschlechtszugehörigkeit ja gerade vom

Nachweis der Keimdrüsen abhänge und somit in diesen Fällen auch nicht von einem Mangel der Ovarien oder Hoden gesprochen werden dürfe.

Dieser Standpunkt hat sich nicht durchsetzen können, denn er fordert die absolute Respektierung eines noch zu beweisenden Primates der Gonaden gegenüber anderen charakteristischen Geschlechtsmerkmalen, welche für die Bestimmung der geschlechtlichen Zugehörigkeit eines Individuums – weiblich oder männlich – ebenfalls in Frage kommen. Eine solche Kritik wird von *Rößle* und *Wallart* vorgebracht mit der Folgerung, daß sie die Bezeichnung «Sexus anceps» nur für solche gonadenlosen Individuen berechtigt finden, deren übriges Genitale zweideutig und geschlechtlich unbestimmbar gestaltet ist, wie bei gewissen Hermaphroditen. Diese Forderung erfülle jedoch keiner der neueren, seit *Kermauner* beschriebenen Fälle, nicht einmal der Fall von *Meyer*, der immerhin gewisse zwitterhafte Züge aufweise. Die beiden Autoren betonen, daß sowohl bei ihrem eigenen Fall, wie auch bei den früheren von *Olivet*, *Randerath* und *Schürmann* veröffentlichten Fällen, trotz dem Mangel der Ovarien und einem in der Entwicklung zurückgebliebenen Zustand des ganzen Genitales, über das weibliche Geschlecht der untersuchten Personen kein Zweifel bestehen könne. Das gleiche gilt für die späteren Publikationen, die im nächsten Abschnitt besprochen werden sollen, wie auch für die eigene Beobachtung. Auch von *Menge* und *Öttingen* wird am beidseitigen «Keimdrüsendefekt» *Kermauners* eine gewisse Kritik geübt. Sie wollen diese unpräzise Benennung nur dann gelten lassen, wenn man annehmen könne, daß die Gonaden *vor* ihrer sexuellen Differenzierung defekt geworden seien. Damit wird von den beiden Autoren stillschweigend angenommen, daß den Gonaden die Fähigkeit zukommt, auf die sexuelle Erscheinungsform einen Einfluß auszuüben, was auch *Kermauner* für wahrscheinlich hält, während *Rößle* und *Wallart* keinen solchen Vorbehalt machen.

Auf diese verschiedenen Ansichten über die Bedeutung der Gonaden bei der Gestaltung des Geschlechtes soll schon jetzt kurz eingegangen werden. Es muß uns hier interessieren, ob die in gewissen Zeitabschnitten des extrauterinen Lebens tatsächlich vorhandene Beherrschung der geschlechtlichen Sphäre durch die Gonaden auch während des Fetallebens Bedeutung hat. Zwei Meinungsgruppen glauben sich scharf gegenüber zu stehen:

Die eine vertritt die Auffassung, daß allein die Gonaden dafür verantwortlich sind, daß sich aus einem zweigeschlechtlich angelegten

Fortpflanzungsapparat der Frucht nur das eine Geschlecht entwikkelt. Diese Vorstellung erlaubt es uns, die Ansicht *Kermauners* und aller Autoren vor *Rößle* und *Wallart* gutzuheißen, die den Keimdrüsen eine mehr oder weniger entscheidende Rolle einräumt. Aber auch spätere Autoren vertreten zum Teil diese Auffassung. – Wenn bei den oben erwähnten Fällen festgestellt wurde, daß es trotz dem Fehlen der Gonaden zu einer weiblichen Ausbildung des Genitales gekommen ist, kann dies so erklärt werden, daß jene – und zwar die Ovarien – erst zu einer Zeit zugrunde gingen, zu welcher der Charakter des Genitales unter ihrem Einfluß schon geprägt worden war. Kraft eigener Wachstumspotenzen mußten dann die einmal angelegten Organe an der Gesamtentwicklung des werdenden Organismus teilgenommen und einen gewissen, wenn auch geringen Reifegrad erreicht haben.

Die andere Auffassung geht dahin, daß der Einfluß der Gonaden erst in einem viel späteren Zeitpunkt der Entwicklung zur Auswirkung kommt, wenn die Differenzierung der Merkmale des einen Geschlechtes längst vollzogen ist und von den Keimdrüsen unabhängig durch direkten Eingriff genetischer Mechanismen bedingt wird. Mit dieser Zurückführung auf Ursprung und Zeugung ist freilich wenig gewonnen, denn es steht fest, daß das Geschlecht beim Menschen und den hohen Säugern so oder so letztlich genotypisch festgelegt wird. Viel eher werden dadurch die einzelnen Probleme der sexuellen Formung elegant umgangen. – Wollen wir diese Betrachtungsweise anerkennen, so sind die Keimdrüsen den anderen typischen, schon festgelegten Geschlechtsmerkmalen bloß als Äquivalente beigeordnet und gegen die Diagnose eines Mangels der Ovarien oder Hoden ist nichts einzuwenden. Unter diesen Voraussetzungen braucht es für die unzweideutig weibliche Differenzierung der Genitalorgane, wie wir sie erwähnt haben, gar keine besondere Erklärung, da sie auch ohne Eierstöcke vor sich gehen wird, die überhaupt nie vorhanden gewesen zu sein brauchen. Diese Auffassung findet ihre Anhänger bei jenen, welche an eine Aplasie der Ovarien glauben (*Graber*, *Erskine* and *Rannie* u. a.).

2. Frühere Fälle

Im folgenden soll in knapper Form auf einige der uns zugänglichen früheren Publikationen zum Thema eingegangen werden. Dabei handelt es sich um eine chronologisch geordnete Auswahl, die nicht

vollständig sein will, sondern lediglich dem Zwecke dient, eine Übersicht zu vermitteln. Ausgehend von der klassisch gewordenen Arbeit von *Rößle* und *Wallart* im Jahre 1930 sind es vor allem die neueren und neusten Fälle, die wir kurz schildern wollen und zwar alle jene, welche auf Grund von histologischen Untersuchungen im Anschluß an eine Sektion diagnostiziert wurden. Damit lernen wir jene Züge kennen, die durch ihre Beständigkeit charakteristisch für das Krankheitsbild geworden sind, sehen jedoch gleichzeitig auch ihre individuelle Variabilität. Es ist bezeichnend für die früheren Beschreibungen, daß, wohl dem Bedürfnis nach kausalem Verständnis folgend, nur jene Symptome als typisch betrachtet wurden, die man in guten Treuen mit dem ovariellen Defekt in Zusammenhang bringen konnte. Der neusten Zeit blieb es vorbehalten, gewisse andere, weniger augenfällige pathologische Erscheinungen schärfer zu betonen, die, mehr oder weniger häufig auftretend, eine logische Beziehung zum Defekt gänzlich vermissen lassen. Dadurch wandelt sich die alte Bedeutung des Eierstockmangels, indem man ihn nicht mehr ohne weiteres als Ursache, sondern eher als das gewichtigste Symptom eines Krankheitsbildes zu betrachten gewillt ist, dessen letztlicher Ursprung anderswo zu suchen wäre.

Zu Beginn unserer Übersicht sei als Kuriosum der Fall von *Morgagni* aus dem Jahre 1760 erwähnt, der als erster in der Reihe historischen Wert besitzt und von *Rößle* und *Wallart*, entgegen *Kermauners* Kritik, für einwandfrei angesehen wird. Übrigens zeigen die Befunde, die *Morgagni* an seiner «muliercula» erhob, eine bis in die Einzelheiten gehende Ähnlichkeit mit den von *Olivet* in ihrem Fall gemachten Beobachtungen.

Die älteren Fälle von *Olivet* 1923, *Randerath* 1925 (nicht ganz einwandfreie histologische Abklärung), *Meyer* 1925 und *Schürmann* 1927 werden von *Rößle* und *Wallart* eingehend besprochen und ihrem eigenen Fall gegenübergestellt, so daß wir uns mit ihnen nicht aufhalten wollen. Mit Ausnahme des Falles von *Meyer*, der durch seine zwitterhaften Züge aus der Reihe fällt, finden sich bei den durchwegs erwachsenen Personen folgende charakteristische, gemeinsame Merkmale, die grosso modo auch für die späteren, anschließend zu erwähnenden Fälle Gültigkeit besitzen:

Allgemeiner Infantilismus mit ausgesprochenem Kleinwuchs bei ebenmäßigem Bau von weiblichem Typus, kindliche äußere Genitalien, infantiler Uterus, dünne, lange, vollständig intakte Tuben und beidseitiger Defekt der Keimdrüsen. Zu Lebzeiten keine Libido und keine Menses.

Rößle und *Wallart* beschreiben 1930 eine 39 Jahre alte Person, welche die eben genannten Merkmale zeigt. Größe 133,5 cm, Habitus eines 11- bis 12jährigen Mädchens. Familienanamnese bedeutungslos. Zu Lebzeiten gute Intelligenz. Tod an Gliosarkom des Oberwurms. Epiphysenfugen an den Röhrenknochen noch vielfach erhalten. Keine Körperbehaarung, keine sexuelle Fettpolsterung, keine Brust-

entwicklung. An Stelle der Ovarien findet sich eine bindegewebige Platte – die *Keimplatte* –, welche in die Serosa eingelagert ist und an der Oberfläche von einem Epithel – dem *Keimepithel* – überzogen ist. Darunter liegt ein Geflecht von plumpen Bindegewebsfasern. Der darauffolgende dichte Faserfilz wird mit dem Rindenmesenchym jugendlicher Ovarien verglichen. Schließlich eine gefäßführende Schicht – die *Vasculosa*. Noch tiefer ein Konvolut von Schläuchen und Zellsträngen, die als Teile eines *Rete ovarii* angesehen werden. In derselben Tiefe einige einzeln liegende *Urnierenschläuche*, welche Sekretion zeigen. Dazwischen einzelne oder in Gruppen liegende, epithelial aussehende Zellen – *paraganglionäres Gewebe*. Lateralwärts nimmt das Konvolut der zahlreicher gewordenen Urnierenschläuche – *Epoophoronkanälchen* – cystadenomatösen Charakter an. Es folgt ein größeres Nebennierenrindenknötchen. Die Urniere nimmt das Aussehen eines Nebenhodens an. Nirgends männliche Keimelemente, auch keine Follikel oder deren Reste. Auf der linken Körperseite zeigen die Strukturen mehr embryonalen Charakter. Mehrere *Urnierenglomerula*. *Gartner'sche* Gänge fehlen.

Sonstige Besonderheiten: Eosinophilie der Hypophyse, Thymus in mikroskopischen Resten, knotig-kropfige Entartung der Schilddrüse.

Priesel berichtet 1931 über eine 45 Jahre alte Frau, Größe 132 cm, Körperbau weiblich-infantil. Tod an Bauchfelltuberkulose. Fehlen der Achselhaare, am Genitale nur geringe Behaarung der Labia majora. Fehlen der Mammae, kein Brustdrüsenkörper nachweisbar. Uterus klein, 4,5 cm lang. Käsige Endometritis von Gebärmutter und Eileiter. Eierstockgewebe histologisch nicht auffindbar. Knorpelfugen am Skelett überall verstrichen.

Pich beschreibt 1937 als Fall I ein 18 Jahre altes Mädchen, Größe 132 cm, Körperbau weiblich-infantil. Zu Lebzeiten Imbezillität. Tod an otogener Meningitis. Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen durchwegs offen. Achselhöhlen unbehaart, Schambehaarung minim. Hochgradig unterentwickeltes, jedoch regelrecht angelegtes Genitale. Uterus 3 cm lang. An Stelle der Ovarien beidseitig Keimplatten, welche die bekannte Schichtung aufweisen. Kräftig ausgebildete Rete. An den lateralen Tubenenden ausgedehnte Epoophoronformationen. Lumenversehene Epithelbildungen der rechten Keimplatte – Keimstränge. Keine Keimzellen, keine *Gartnerschen* Gänge. Sonstige Besonderheiten: Auffallende Kleinheit des Thymuskörpers, sonst sämtliche endokrinen Organe o. B.

Pich beschreibt anschließend als Fall II eine 49 Jahre alte Frau, Größe 150 cm, Habitus weiblich-infantil. Tod an Pylorus-Ca. Knorpelfugen geschlossen. Körperbehaarung, Brustdrüsen und Genitale wie bei Fall I. Statt der Ovarien Keimplatten. Diese enthalten verschiedentlich «Zwischenzellen» oder «Hiluszellen» (paraganglionäres Gewebe!). Das Rete gering entwickelt, Epoophoron fehlt, prostataähnliche Drüsenbildungen in der Hinterwand der oberen Urethra. Besonderheiten: Basophilie der Hypophyse, Thymus stark reduziert. Neurofibromatose und Polypose des Dickdarms.

Auf Fall III von *Pich* wollen wir nicht eingehen, da er unterentwickelte Ovarien aufweist und von seiner Autorin als tubulärer, weiblicher Hermaphroditismus bezeichnet wird.

Graber schildert 1937 ein 9 Wochen altes, dystrophisches, gut proportioniertes Mädchen. Größe 47 cm (Sollänge 56 cm). Tod an angeborenem Herzfehler. Äußeres und inneres Genitale dem Alter entsprechend richtig ausgebildet. Uterus leicht bicornis-arcuatus. Auf der Hinterfläche des Lig. latum verläuft den Tuben par-

allel ein bindegewebiger Strang, darin epitheliale Zellstränge und Schläuche. Diese treten mit einem in der Längsachse verlaufenden, doppelt geführten Kanal in Verbindung. *Bowman'sche* Kapseln mit Glomerula. Das Gebilde wird als persistierende Urniere mit Urnierenschläuchen und *Wolff'schem* Gang angesehen. Keine Ovarien, keine Keimplatten, keine Keimelemente. Größte Ausdehnung in der Gegend, wo normalerweise das Paroophoron liegt. Kein Rete. Am Fimbrienende der Tube ein Epoophoron. Besonderheiten: Mesenterium liberum et commune. Pulmonalstenose und ventrikulärer Septumdefekt, offener Duktus *Botalli*. Am Skelett Zeichen stark herabgesetzter Verknöcherung. Hypophyse mit Eosinophilie.

Tronchi berichtet 1938 über ein 20 Jahre altes Mädchen von weiblich-infantilem Habitus. Größe 153 cm. Unterentwickeltes äußeres und inneres Genitale. Statt Ovarien 6 mm lange und 2,5 mm breite, weißliche, mikroskopisch dreischichtige Körperchen – Keimplatten. In der Stromazone Keimstränge, jedoch keine Follikel oder Geschlechtszellen. Rete vorhanden. In seiner Umgebung chromaffine, epitheloide, große Zellen. Epoophoron in seitlicher Lage.

Bingel beschreibt 1942 eine 30 Jahre alte Person, Größe 130 cm, von weiblich-kindlichem, proportioniertem Bau mit reichlichem Fettpolster. Keine Achselbehaarung, Schambehaarung minim, fehlende Brustentwicklung. Familienanamnese bedeutungslos. Gute Intelligenz und weibliche Stimme zu Lebzeiten. Nach einem früheren Schlaganfall mit linksseitiger Lähmung, Tod an einer weiteren Apoplexie. Uterus frühinfantil, Tuben lang und fadendünn, Ovarien unauffindbar. Keine Keimplatte, kein Ovarialgewebe. Zahlreiche Epoophoronkanälchen, auf der einen Seite zu einem förmlichen System vereinigt. Keine *Wolff'schen* Gänge oder *Bowman'sche* Kapseln, kein Paroophoron. Besonderheiten: Coecum mobile. Konstitutionelle Minderwertigkeit des Gefäßsystems, für die Sonde durchgängiger Ductus *Botalli*. Thymus überstark rückgebildet.

Erskine und *Rannie* berichten 1946 über eine 35 Jahre alte, magere, infantile, weibliche Person von normaler Größe (165 cm!). Tod an frischer Abdominaltuberkulose. Skelettentwicklung normal, Epiphysenfugen geschlossen. Behaarung und Brustentwicklung wie in den früheren Fällen. Das Genitale regelrecht, aber infantil. Kein ovarielles Gewebe, kein Rete, kein Paroophoron und kein *Gartner'scher* Gang. Das seitliche Epoophoron ist eher üppiger entwickelt als zum Vergleich herangezogene Bildungen normaler, gleichaltriger Frauen. Damit nicht zusammenhängend große, runde, acidophile Zellen – «Zwischenzellen». Die endokrinen Organe o. B. Die Hypophyse in Größe und Zellzusammensetzung normal. Besonderheiten: Aorta etwas hypoplastisch, ihr Umfang überall deutlich vermindert.

3. Der eigene Fall

Anamnese

Es handelt sich um das 28jährige Fräulein F. B., das im September 1945 an Sepsis lenta bei einer Endocarditis starb. Sie stammt aus einem sauberen, geordneten, kleinbürgerlichen Milieu. In der großelterlichen wie auch in der elterlichen Generation soll es keine kinderlosen Ehen gegeben haben. Die Mitglieder der Familie seien fast alle von mittlerer Größe, so daß der Kleinwuchs von F. B. als Ausnahme aufgefallen sei. Der Vater starb an den Folgen einer Magenoperation, die Mutter lebt und leidet an einer Hypertonie. Erbkrankheiten sollen keine beob-

achtet worden sein. Drei Schwestern sind gesund und von mittlerer Größe. Nur eine ist verheiratet und hat Kinder. Die beiden anderen sind sozial tätig (Kinderfürsorge). Sie haben regelmäßige Perioden.

F. B. war, mit Ausnahme der Kinderkrankheiten und einer im ersten Lebensjahr durchgemachten Grippe (1918), von der nach ärztlichen Befunden ein «schwaches Herz» geblieben sein soll, nie krank. Indessen war sie zeitlebens etwas schonungsbedürftig. Es fiel auf, daß ihre körperliche Entwicklung seit frühester Jugend verlangsamt war. Sie besuchte die Sekundarschule bis zum Abschluß, nachdem sie den Ansprüchen der Realschule nicht genügte. Dann kam sie in den elterlichen Haushalt, dem sie mit Geschick und Freude oblag und wurde zum Schützling der Familie. Sie sei fröhlich und von ausgeglichener Gemütsart gewesen, ohne Launen, habe viel gesungen – die Stimme soll in der Tonlage normal gewesen sein – und sich gerne mit Kindern abgegeben. Sonstige Interessen habe sie keine gehabt, doch sei sie eitel gewesen und habe sich gerne hübsch gemacht (vgl. den Fall von *Bingel*). Anfänglich habe sie etwas darunter gelitten «klein und nicht wie andere Frauen zu sein», gewöhnte sich aber bald daran, besonders, da sie dem anderen Geschlecht gegenüber indifferent blieb. Die Schwester gibt an, daß ihr Körper vor der Krankheit kindlich-füllig gewesen sei, wie bei einem etwa 12jährigen, dicklichen Mädchen. Demgegenüber sei das ältliche Gesicht merkwürdig abgestochen, welches sie schon immer viel älter erscheinen ließ, als sie tatsächlich war. Zeichen der Pubertät seien nie aufgetreten. Die Regel blieb vollständig aus, auch traten keine den ausbleibenden zyklischen Genitalblutungen entsprechenden periodischen körperlichen oder seelischen Beschwerden auf. Ihre geistige Regsamkeit sei wohl etwas vermindert gewesen, doch habe sie einen ausgesprochen «praktischen Sinn» besessen.

Krankengeschichte

Die Krankheit begann 10 Wochen vor dem Tod mit großer Schwäche, frequentem Puls, zunehmenden hohen Fieberschüben und starken, vorübergehenden Gelenkschmerzen. Dem eigentlichen Krankheitsausbruch ging eine «Halsentzündung» voraus, die sich in die neue Erkrankung hineinzog. Nach kürzerer Hausbehandlung wurde die ständig sehr hinfällige Patientin ins Spital eingewiesen. Allgemeine Verschlechterung. Auftreten von Oedemen und Ascites. Erfolglose Sulfonamidbehandlung. Auf Wunsch der Angehörigen nach 3 Wochen nach Hause entlassen. Diagnose: «Septische Endocarditis, fragliche Miliartuberkulose». Nach weiteren 5 Wochen starb F. B.

Makroskopische Beschreibung

Die Sektion, ausgeführt von Prof. A. Werthemann (S. Nr. 1019, 1945), ergab im wesentlichen folgendes:

Leiche eines kleinwüchsigen, infantil aussehenden, sehr blassen Weibes in stark herabgesetztem Ernährungszustand. Größe 137,5 cm. Eine sexuelle Fettpolsterung fehlt, und auch das subkutane Fettgewebe ist nur in dünner, dunkelgelber Schicht vorhanden. Hände und Knöchelgegend sind wassersüchtig geschwollen. Am Rücken zahlreiche, meist offene Furunkel. Reichliches, glattes Haupthaar, das Gesicht ist haarfrei, Behaarung der Achselhöhlen fehlt, die der Schamgegend ist minimal. Fehlen der Brustentwicklung, Drüsenkörper kaum nachweisbar, mangelnde Pigmentierung des Warzenhofes. Auffällig ist das alte Gesicht im Vergleich mit der

infantilen Erscheinung. Äußeres Genitale kindlich, Hymen erhalten. Inneres Genitale in hohem Grade unterentwickelt, zeigt aber, wenn auch in zartester Ausführung, die übliche Zusammensetzung. Nur die Ovarien sind kaum zu erkennen. Die Bauchorgane regelrecht gelagert und ohne Besonderheiten.

Brustorgane: Das Herz ist groß, Vergrößerung namentlich nach links. Pulmonalklappe, Tricuspidalis und ganzes rechtes Herz o. B. Mitralis weit, mit geringen verrucösen Auflagerungen am Schließungsrand. Konfluierende verrucöse Beläge von der Rückwand der Mitralis bis zu den Semilunarklappen der Aorta. Die rechte Lunge ausgedehnt verwachsen, die linke an der Spitze.

Halsorgane: Zunge mittelgroß. In der linken Tonsille reichlich Pfröpfe und Narben. Die Speiseröhre kommt in eine Gefäßgabel zu liegen, indem die A. subclavia dextra aus dem Aortenbogen von links her hinter ihr durchzieht. Die Schilddrüse ist vergrößert, in ihrem linken Lappen ein Kropfknoten. Brustaorta weit und vollkommen fleckenlos.

Bauchorgane: Magendarmkanal o. B. Milz vergrößert, fest, blutreich. Leber knapp mittelgroß, flüssigkeitsreich. Nieren mittelgroß mit gesprenkelt bunter Rinde, Marksubstanz düsterrot. Nierenbecken zart, Ureteren schlank, ihre Harnblasenmündung an richtiger Stelle. Nebennieren und Pankreas o. B.

Schädel: Sägt sich mittelhart. Hirnhäute o. B. Basisgefäße zart. Das graue Marklager o. B. Hypophyse in richtiger Lage und von mittlerer Größe.

Skelett: Wirbelsäule kyphoskoliotisch gekrümmt. Die Extremitäten proportioniert kurz. (Spezielle Untersuchungen – anthropometrisch und mikroskopisch – liegen leider nicht vor.)

Mikroskopische Beschreibung

Herzmuskel: Gröbere und feinere Schwielenbildungen, zum Teil zellig infiltriert mit Lymphocyten und Plasmazellen. Verschiedentlich herdförmige, entzündliche Infiltrate von polynukleären Leukocyten und von Lymphocyten. Neben der braunen Atrophie feintropfige Verfettung.

Endocard: Schwere verrucöse Endocarditis mit teils fibrinösen, teils eitrigen Auflagerungen, wobei auch gelegentlich Wucherungen histiocytärer Elemente vorkommen. Bakterienwolken.

Lungen: Zum Teil erweiterte, mit Eiterzellen angefüllte Bronchien. Schwere peribronchiale fibrinöse Pneumonie und Bronchiolitis.

Milz: Starke Hyperämie und septische Lockerung.

Nieren: Postmortal verändert. Diffuse, feintropfige Verfettung. Starke Stauung namentlich der Markgefäße. Stellenweise in den *Bowman'schen* Kapseln und in erweiterten Kanälchen Blut.

Schilddrüse: Stellen mit sklerotischen Knoten von kleinfollikulärem, kolloidhaltigem Aufbau. Daneben rein parenchymatöse Knotenbildungen.

Pankreas: Postmortal verändert. Die Inseln erkennbar.

Nebennieren: Auffallend üppig entwickelte Marksubstanz. Die Schichtung der Rinde zeigt den üblichen Bau.

Epithelkörperchen: O. B.

Epiphyse: Keine, zentrale Cyste sowie einige Kalkkörnchen.

Hypophyse: Richtiger Gesamtaufbau. Zwischen Vorder- und Hinterlappen einige kleinere und größere follikelartige Bildungen, zum Teil mit Cysten. Im Trichrom-

präparat lassen sich die verschiedenen Zellgranulationen gut nachweisen. Am spärlichsten sind die Basophilen vertreten, während die Hauptzellen reichlich vorkommen. Wechselnde Anordnung der Eosinophilen. Namentlich im Zentrum Stellen mit Überwiegen dieser Zellen, an der Peripherie eher spärlicher. Da und dort einige kleine Kolloidbläschen. *Crooke'sche* Zellen finden sich nicht.

Thymus: Wurde nicht untersucht.

Rückenmark: Ischämie, vereinzelte Gliaknötchenbildungen.

Diagnose

Sepsis lenta bei chronischer verrucöser Endocarditis des Ostium aortae und der Hinterfläche der Mitralis. Chronisch rezidivierende Myocarditis. Frische hämorrhagische Glomerulonephritis. «Dysgenitaler Zwergwuchs» bei infantiler Körpergestaltung und hochgradiger Hypoplasie des inneren Genitales, vor allem der Ovarien. Kyphoskoliose der Wirbelsäule. Struma nodosa cystica et calculosa des linken Lappens. Dysphagia lusoria. Stauungsbronchitis. Narben und Pfröpfe der Tonsillen.

Das innere Genitale

Makroskopische Beschreibung

Die Vagina ist regelrecht ausgebildet und besitzt einen zarten und engen Introitus bei erhaltenem Hymen. Die Portio ist angedeutet, ein äußerer Muttermund ist vorhanden und für die Sonde durchgängig. Die innere Länge des sehr kleinen, platten Uterus arcuatus beträgt von der Portio bis zum Fundus 32 mm, seine innere, spaltförmige Weite von einem Tubenabgang bis zum anderen 9 mm, in der Korpusmitte 6 mm, während die Wandstärke zwischen 1,5 und 2 mm variiert. Der Uterus erhebt sich nur als schwache Aufwölbung aus dem Gewebe des Beckenbodens, in den er, nach ventral umgeschlagen, vollständig eingelassen ist und so eine beinahe horizontale Lage einnimmt (Abb. 1 und 2). Von seinem Fundus ziehen als zarte Peritonealfalten die Ligg. lata nach beiden Seiten zur Beckenwand. Ungewöhnlich niedrig in ihrem medialen Verlauf (2 mm), werden sie lateralwärts deutlich höher (bis 8 mm) und auch kräftiger. Ihr freier Rand enthält die ziemlich dünnen und etwas geschlängelten Tuben, die an normaler Stelle in den Uterus einmünden. Die Fimbrien sind gut ausgebildet und frei beweglich. Von eigentlichen Ovarien ist nichts zu sehen. Indessen findet sich dorsal von den Ligg. lata und diesen parallel liegend, jederseits eine strangförmige Erhabenheit im Beckenboden, deren Kontur in medialer Richtung in der Nähe des Uterus verstreicht und sich in lateraler Richtung in der Beckenwand verliert. Es scheint sich dabei um Rudimente des lateralen Lig. suspensorium ovarii und des medialen Lig. ovarii proprium zu handeln. Diese beiden Ligamente, die hier direkt ineinander übergehen, sollten üblicherweise, als ursprünglich craniale und caudale Keimdrüsenbänder, das Ovarium zwischen sich fassen. Die Ligg. teres entspringen als kräftige, bindegewebige Streifen an gehöriger Stelle, verlieren sich aber, seitlich abwärts und nach vorne ziehend, sehr bald im Beckenbindegewebe, ohne die inneren Inguinalringe zu erreichen.

Mikroskopische Beschreibung

Aus dem Gebiet der lateralen Hälften beider Adnexe wurden in ununterbrochener Folge je 4 Gewebsblöcke entnommen, in Paraffin eingebettet und von jedem

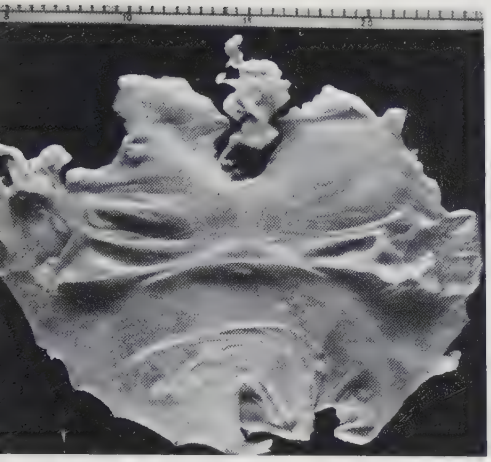


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 1. Das innere Genitale, im Zusammenhang mit dem Beckenbodengewebe entnommen, in der Aufsicht (zirka $^3/_{10}$ der natürlichen Größe des Präparates).

Abb. 2. Skizze mit Einzeichnung der Gewebsblöcke, wie sie zur histologischen Untersuchung entnommen wurden.

einzelnen Block 20 Schnitte angefertigt. Von 4 direkt hintereinanderliegenden Schnitten wurde jeder mit einer anderen Färbung versehen in der Reihenfolge: Haemalaun-Eosin, Jaune-solide, van Gieson, Trichrom. Ein weiterer Block umfaßt einen Ausschnitt aus dem Corpus uteri. – Bei der folgenden Untersuchung wenden wir uns zuerst der linken Seite zu und beschreiben, von lateral nach medial vorrückend, die Blöcke I bis IV. Dann folgt, ebenfalls von lateral nach medial, die Erläuterung der rechtsseitigen Blöcke V bis VIII und schließlich des Ausschnittes aus dem Gebärmutterkörper (Auszug). (Abb. 2)

Block I: Enthält das laterale Tubenende mit den Fimbrien. Das Innere der Tube wird durch wenige, plumpe Stromafalten stark eingeengt. Diese werden durch schmale, geweihartig sich verzweigende Mucosaleisten von einander getrennt und unterteilt. Das einschichtige Epithel ist fast durchwegs niedrig-zylindrisch mit zentral liegenden Kernen. Ein Flimmerbesatz wurde nicht gesehen. Die spärlichen Ring- und Längsmuskelbündel der Muscularis durchmischen sich teilweise. Gute Vascularisierung bis in die zentralsten Abschnitte der Tube. Ihr Inhalt besteht aus krümeligen, schleimigen Massen, die reichlich Zelldetritus enthalten.

Block II: Die Tube weist eine reicher gefaltete Mucosa und einen besser ausgebildeten Muskel- und Bindegewebsmantel auf. Ihre hauchdünne, lockere Mesosalpinx setzt nun an einem breiteren, länglichen Gewebsstreifen an, dem Lig. latum. Ein ebenfalls vorhandener Gewebsabschnitt aus dem Beckenboden enthält die ersten Verzweigungen der A. ovarica seu spermatica, die von der Seite herkommend,

medialwärts in das breite Mutterband zieht und durch das Lig. suspensorium ovarii einen Hauptast zum Eierstock zu schicken pflegt. Das Lig. latum weist einige bemerkenswerte Einschlüsse auf. Über seinen ganzen Querschnitt sind epitheliale Kanäle von wechselnder Weite verteilt, unter welchen sich zwei Typen unterscheiden lassen. Die zahlreicheren, schlauchartigen haben eine unregelmäßige, oft vielfach einspringende Lichtung. Diese Unregelmäßigkeiten sind viel seltener durch Stromaeinstülpungen bedingt als durch lokale Mucosafalten und Epithelüberhöhungen. Dieses ist einschichtig, niedrig- bis hochzylindrisch, mit basal hellem Protoplasma, welches sich lumenwärts öfters verdichtet und mit einem kräftigen Cuticularsaum abschließt. Zum Teil ist es mehrstufig, zum Teil mehrreihig. Ein Flimmerbesatz wird nirgends beobachtet. Die Schläuche haben eine oft unverhältnismäßig stark erscheinende Wandung aus einer inneren Schicht von kernreichem Bindegewebe und einer äußeren von glatten Muskelfasern. Ihr Inhalt ist gering und besteht aus einer grau-rötlichen, schlecht anfärbbaren, krümeligen Masse, die manchmal gerade bei ihrem Austritt aus prall gefüllten Epithelzellen beobachtet werden kann. Weniger zahlreiche Epithelkanälchen sind rohrartig, häufig kreisrund und weisen ein sehr regelmäßiges, kubisches Epithel auf. Eine Sekretion scheint hier nicht stattzufinden, wenn auch im Lumen dieselben, oben erwähnten Massen gefunden werden, so daß es sich wahrscheinlich um ausführende Kanälchen handelt. Denn nirgends anastomosiert ein rohrartiges Kanälchen mit einem schlauchartigen, es verbinden sich immer nur gleichartige miteinander. Indessen scheinen sich die einen Kanälchen langsam in die anderen zu verwandeln, so daß man es demnach mit verschiedenen Abschnitten desselben Systems zu tun hätte. Diese Gebilde müssen als Urnierenreste, und zwar, in diesem lateralen Adnexabschnitt, als *Epoophoronkanälchen* angesehen werden. Die sekretorische Tätigkeit ihrer Epithelien ist ein außergewöhnlicher Befund, der sonst nur bei Neugeborenen und Feten angetroffen wird, zuweilen während der Schwangerschaft und bei Myomen *(Rößle* und *Wallart)*. Sonstige Urnierenrudimente, insbesondere Glomerula, wurden keine gefunden. An einer Stelle liegt ein rundlicher, gut abgegrenzter Komplex von großen, epitheloid aussehenden Zellen. Diese liegen einzeln, häufiger aber zu kleinen Gruppen zusammengeschlossen, in einem sehr kernarmen, äußerst feinfaserigen Bindegewebe, das an Stellen, wo fast keine Zellen sind, manchmal hyalin verändert ist. Ihr Protoplasma ist sehr hell, von grobwabiger Struktur. Die sehr oft runden Kerne der großen, meist polygonalen Zellen sind heller und auch etwas größer als diejenigen des umgebenden Bindegewebes. Gelegentlich liegen in den hellen Protoplasmawaben mehrere zusammen. Mitten durch das Gebilde zieht ein starkes Nervenbündel, ferner sind Kapillaren zu sehen. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um ein *Paraganglion*.

Block III: Der Umfang der Tube hat abgenommen. Die kurze Mesosalpinx scheint direkt am Beckenboden anzusetzen, da das Lig. latum unter starker Gewebsreduktion und Auflockerung gänzlich in der kleinen Mesosalpinx aufgegangen ist. Aus dem Beckenboden erhebt sich, auf dem Schnitt gemessen etwa 7 mm dorsal vom Mesosalpinxansatz, eine breite Platte als plötzliche, kräftige Verdickung des oberflächlichen Bindegewebes (Abb. 3). Ihr Überzug, ein einschichtiges, kubisches Epithel, ist nur noch an einzelnen Stellen erhalten. Die obere Schicht der Platte besteht aus groben, kernarmen Fasern, deren kräftige Bündel oft quer getroffen sind. Zwischen diesen verlaufen längsgetroffene, die meist schräg oder senkrecht

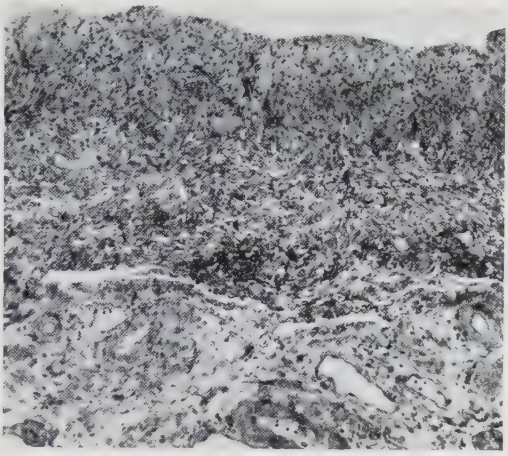
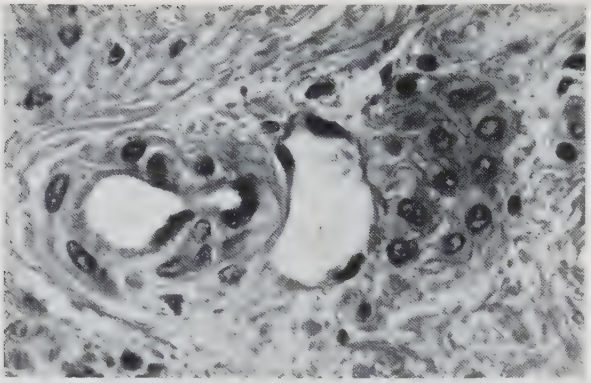


Abb. 3. Ausschnitt der Keimplatte aus Block III, den typischen, dreischichtigen Aufbau zeigend. Das deckende «Keimepithel» ist hier nirgends zu sehen. (90mal vergrößert.)

zur Oberfläche ziehen. Kapillaren sind fast keine vorhanden. Mit fließenden Übergängen zeichnet sich darunter eine kernreiche Schicht ab, deren Fasern keinerlei Ordnung erkennen lassen, sondern einen wirren, räumlichen Filz darstellen. Diese Zone, die etwas mehr Kapillaren enthält, ist dem Stroma eines Ovars sehr ähnlich. Weiter in der Tiefe wird das Gewebe wieder kernärmer, die Fasern lockern sich auf und verlaufen in welligen Zügen durch eine reichlich gefäßführende Schicht, die viele kleine Arterien und Arteriolen aufweist und von früheren Autoren als Vasculosa bezeichnet wurde. Wir haben hier die *Keimplatte* oder das *Keimdrüsenfeld* vor uns. Aus irgendwelchen Gründen, die wir später diskutieren müssen, entwickelte sich dieses Ausgangsmaterial für den Aufbau eines Ovars nicht weiter. In diesem ganzen Bezirk gibt es weder primäre noch auswachsende Follikel, weder Keimzellen noch in das Stroma einwachsende Keimstränge. Die zahlreichen epithelialen Kanalbildungen von Block II fehlen hier vollständig. Die nervöse Versorgung der Platte ist sehr reichlich. Besondere Erwähnung verdient eine Zellart, die in einzelnen Exemplaren, häufig auch in kleinen Gruppen im lockeren Bindegewebe der Vasculosa – und nur in dieser – angetroffen wird. Manchmal trifft man sie in Beziehung zu kleinen und kleinsten Gefäßen (Abb. 4), während eine solche zu nervösen Elementen nicht festgestellt werden kann. Es handelt sich dabei um das von *Wallart* beschriebene *paraganglionäre Gewebe.*

Block IV: Die Vasculosa enthält mehr Gefäße, die oft zu größeren Gruppen zusammengeschlossen sind. In ihrem Bereich findet sich ein breites, flaches, der Plattenoberfläche paralleles Konvolut von Epithelschläuchen, die dicht beieinander liegen (Abb. 5). Ihr Volumen ist verschieden weit und äußerst vielgestaltig. Die Wandung beschränkt sich auf das Epithel, das kubisch bis niedrig-zylindrisch ist, dagegen ist das ganze Konvolut mehr oder weniger deutlich durch ein schmales Band aus ziemlich kernreichem und grobfaserigem, zirkulär angeordnetem Binde-



paraganglionäre Zellgruppe

Abb. 4. Eine kleine Gruppe üppig entwickelter, typischer paraganglionärer Zellen aus Block III, in enger Beziehung zur Wandung eines in der Vasculosa gelegenen kleinen Gefäßes. (640mal vergrößert.)

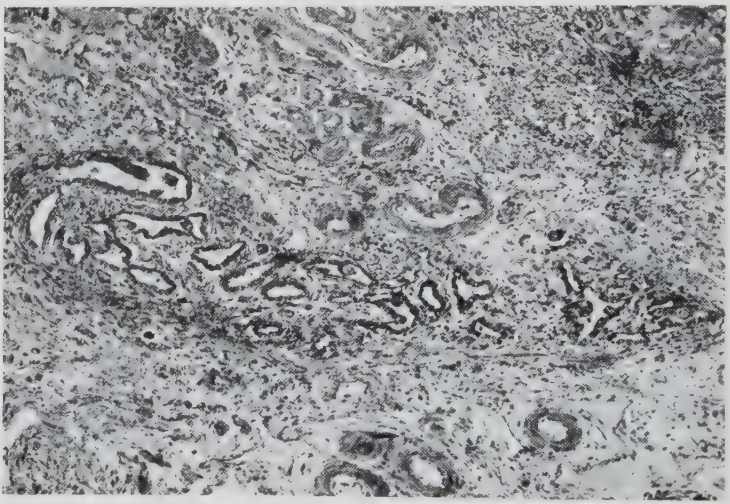


Abb. 5. Das Rete aus Block IV, umgeben von zahlreichen Gefäßgruppen. (90mal vergrößert.)

gewebe gegen die Umgebung abgegrenzt. Das Gebilde, das einen eher primitiven Eindruck macht, wird von zahlreichen Gefäßgruppen der Vasculosa dicht umlagert. Es handelt sich hier ohne Zweifel um das *Rete ovarii*. Seine streng abgegrenzte Form, welche auch von *Rößle* und *Wallart* in ihrem Fall beobachtet wurde, soll nach diesen Autoren nicht mit den Verhältnissen beim Erwachsenen übereinstimmen. Sie entspreche vielmehr dem Bilde, wie es von *Winiwarter* und *Sainmont* und besonders von *Mihalkovics* als typisch für das Fetalleben beschrieben worden sei. Das Rete

bildet das Zentrum einer Region, in welcher die paraganglionären Zellen häufiger gesehen werden.

Block V: Es handelt sich um den äußersten Block der rechten Seite, der im wesentlichen die gleichen Verhältnisse zeigt wie sein kontralaterales Gegenstück. Die Tube zeigt vor ihrem Ende seitliche Verzweigungen. An einer Stelle der Mesosalpinx liegt unmittelbar unter dem Peritonäum eine gut umschriebene, länglich gestaltete, nicht sehr ausgedehnte Ansammlung von großen, epitheloid aussehenden Zellen. Die Ähnlichkeit mit der Zellgruppe in Block II ist recht deutlich, wenn dort auch die einzelnen Formationen nicht so ausgeprägt sind wie hier und auch die vacuoläre Struktur des Plasmas dort viel ausgesprochener ist. Wir haben wohl wieder ein *Paraganglion* vor uns.

Block VI: (Abb. 6). Die Tube weist eine lokale Schleifenbildung auf. Die nur ganz kurze Mesosalpinx geht fast unmittelbar in das breite Mutterband über. Dieses zeigt die gleichen Verhältnisse, wie wir sie auf der Gegenseite angetroffen haben: zahlreiche Epithelkanälchen. Die Keimplatte tritt schon in diesem Block in Erscheinung. Sie erhebt sich 4 mm dorsal vom Ansatz des Lig. latum am Beckenboden

Abb. 6

Abb. 7

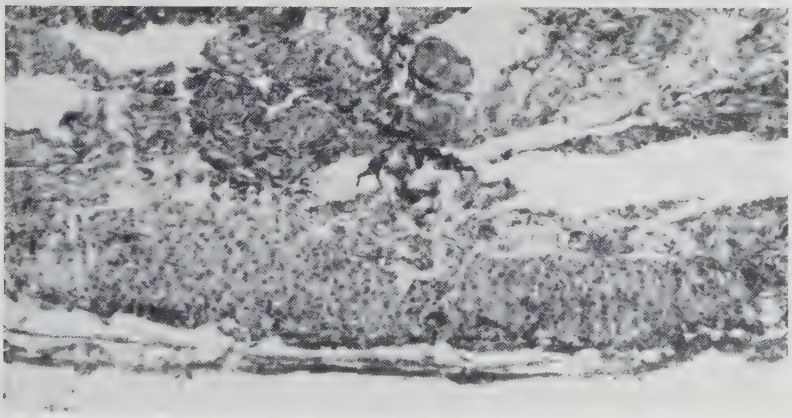


Abb. 6. Übersichtsbild eines Schnittes aus Block VI. (4,5mal vergrößert.)

Abb. 7. Die größere, längliche, aus charakteristischen paraganlgionären Zellen aufgebaute Formation aus Block VII. (120mal vergrößert.)

und enthält keine Keimelemente. Unter dem tubenwärts gelegenen Rand, in gleicher Position wie in Block III, findet sich ein Rete. Hier ist es allerdings weit geringer ausgebildet. Die wenigen typischen Schläuche liegen jedoch dicht beisammen, mit Ausnahme stets wechselnder kleinerer Ableger. Auch da ist eine gewisse Abgrenzung gegen die Umgebung erkennbar. Im dichten Bindegewebe der filzigen Zone liegt eine größere, runde, isolierte Cyste, die aus Urnierenepithel aufgebaut ist. Keine Urnierenglomerula, nur wenig paraganglionäres Gewebe.

Block VII: Das Rete löst sich in einige wenige, auseinanderweichende Schläuche auf. Satt unter der Vasculosa befindet sich eine horizontal liegende, längliche Zellansammlung, die regelmäßig begrenzt ist und sich später verliert (Abb. 7). Sie hat eine entfernte Ähnlichkeit mit dem Zellkomplex, der bei Block II und vor allem bei Block V beschrieben wurde. Hier freilich ist das Verhältnis Stroma–Parenchym weit mehr zugunsten des Parenchyms verschoben, da sich die fibrösen Elemente nur in wenigen, feinsten Fasern um die Zellen legen. Diese zeigen ein ziemlich dunkles, ausgesprochen rötliches, oft gekörntes Protoplasma, das häufig eine feinwabige Struktur aufweist. Sie haben eine rundliche bis polygonale Form. Die nicht besonders großen Kerne enthalten feine Chromatingerüste, in denen man sehr oft die Kernkörperchen erkennen kann. Wir haben einen größeren Komplex von paraganglionärem Gewebe vor uns. Dafür spricht die typische Struktur, der Ort des Vorkommens und das Auftreten vereinzelter gleicher oder doch sehr ähnlicher Zellen in der Umgebung. *Wallart* gibt an, daß die paraganglionären Zellen zu den Ovarialnerven gehören und Abkömmlinge der Sympathogonien sind. Sie sollen sich allmählich entwickeln und zeitweise zu üppigen endocrinen Zellen werden. Danach sollen sie zum Teil absterben, zum Teil in ein Ruhestadium zurückkehren, um später, durch neue, unbekannte Impulse angeregt, wieder diese Veränderung durchzumachen. Auf unsere Befunde übertragen würde dies wohl heißen, daß sich jene dunkelrötlichen, gekörnten, prallen Zellen mit runden Kernen auf der Höhe ihrer Funktion befinden, während die im ganzen zwar gleichgebauten, aber mit zahlreichen, kleinen Vacuolen versehenen und deshalb blasseren Formen in Rückbildung begriffene oder sich in Ruhe befindliche Zellen darstellen.

Block VIII: Das paraganglionäre Konglomerat der flach gewordenen Keimplatte, die sich kaum mehr über die Oberfläche erhebt, ist verschwunden. Im Bereiche der Vasculosa nur noch spärliche paraganglionäre Zellen.

Uterusausschnitt: Der in der Corpusmitte quergetroffene Uterus besitzt eine starke Wandung, deren äußere Hälfte aus einer kräftigen, satt gebündelten Muscularis besteht, während die innere Hälfte aus Bindegewebe aufgebaut ist. Die platte Lichtung ist mit einem teils niederen, teils höheren Zylinderepithel ausgekleidet. Ins Stroma eindringende Krypten finden keine Fortsetzung in drüsigen Schläuchen. Solche kommen überhaupt nur als Ausnahme vor und liegen als plumpe, wenig verzweigte Gebilde in der kernreichen Schicht unter der Oberfläche.

4. *Vergleichende Betrachtungen*

Im folgenden soll etwas näher auf die beim ovariellen Defekt beobachteten Erscheinungen und auf ihre Bedeutung im Krankheitsbild eingegangen werden. Zuerst wenden wir uns dem Genitale zu.

Ovarielles Gewebe: Während von *Randerath* (ungenügende Abklärung), *Priesel* (Abdominaltuberkulose!), *Graber*, *Bingel*, *Erskine* and *Rannie* nichts nachgewiesen wird, zeigen alle übrigen Fälle anstelle der fehlenden Ovarien bindegewebige Bildungen von verschiedener Form und Ausdehnung. Diese sind in *Pelas* Fall orangenkerngroß, in jenem von *Tronchi* etwas größer und oval, in der Mehrzahl jedoch schnur- oder strangartig (eigener Fall) und oft von beträchtlicher Länge. Sie enthalten kein ovarielles Parenchym, also keine Keimzellen und Primärfollikel, sondern nur mesenchymales Stroma. Bei *Pichs* Fall I und bei *Tronchi* werden gewisse epitheliale Einschlüsse vermerkt, bei denen es sich jedoch nicht um echte «Keimstränge» handelt, sondern eher um indifferente Einwüchse des «Keimepithels».

Müller'sches System: Durchwegs ist eine weitgehende Unterentwicklung des inneren Genitales festzustellen, welches von den meisten Autoren als infantil bezeichnet wird, jedenfalls nie den präpubertalen Reifegrad überschreitet. *Wilkins* and *Fleischmann* finden in ihren Fällen sogar spätfetale Verhältnisse vor. Auch der eigene Fall läßt uns durch grobe Vergleiche der Ausmaße an einen Entwicklungsstand denken, der dem eines Kleinkindes zu vergleichen ist. Dabei müssen wir uns allerdings fragen, ob diese im Erwachsenenalter erhobenen Genitalbefunde solche direkten Vergleiche überhaupt zulassen. Nur *Graber* gibt bei seinem 9 Wochen alten Kind normale Verhältnisse an. Ferner werden gewisse leichte Varianten der Uterusform beschrieben (Uterus arcuatus, bicornis-arcuatus), sonst aber keine eigentlichen Mißbildungen.

Wolff'sches System: Verschiedene Urnierenbestandteile werden in wechselnder Anzahl, Ausdehnung und Reife angetroffen. Am häufigsten sind die lateral gelegenen *Epoophoron*-Formationen, die sich auch beim normalen Weibe während des ganzen Lebens finden. Nicht vorhanden sind sie in *Pichs* Fall II. Während sie in manchen Fällen in normalem Ausmaß in Erscheinung treten, beschreiben *Rößle* und *Wallart* Bildungen von adenomatösem, teilweise fast nebenhodenähnlichem Charakter. Auch *Pich* in ihrem Fall I und *Erskine* and *Rannie* beobachten ein etwas üppigeres Epoophoron. Dementgegen wird ein *Paroophoron*, das sich normalerweise bis zum 5. Jahr fast ganz zurückbildet, nur bei *Graber* erwähnt, und zwar in hypertrophischer Form. Ein vollständiges, wohlumschriebenes *Rete* wird bei *Rößle* und *Wallart*, *Pich*, *Tronchi*, *Wilkins* and *Fleischmann* und im eigenen Fall gefunden. *Wallart* vertritt den Standpunkt, daß es sich um ein Gebilde der Urniere handelt, einmal darum, weil

es mit dem Epoophoron in direkter Verbindung angetroffen wird und dann auch durch sein unbeschädigtes Vorkommen beim Eierstockdefekt, was seine Abstammung von Strukturen des Gonadenparenchyms ausschließen läßt. Zahlreiche embryonale *Glomerula* werden von *Rößle* und *Wallart* erwähnt, wie auch von *Graber*, der selbst einen regelrechten, doppelt geführten *Wolff'schen Gang* nachweist. *Paraganglionäres Gewebe* findet sich bei *Rößle* und *Wallart*, in *Pichs* Fall II, bei *Erskine* and *Rannie* und im eigenen Fall. Es liegt im «Hilusabschnitt» der Keimplatte. Über seine Bedeutung weiß man noch nichts Genaues.

Äußeres Genitale: Außer dem Infantilismus sind die vorkommenden geringfügigen Abweichungen noch innerhalb der Variationsbreite des Normalen. Fehlen der kleinen Schamlippen wurde von *Rößle* und *Wallart* und von *Bingel* festgestellt.

Innersekretorische Organe: Sie verdienen großes Interesse, da durch den Ausfall der Ovarien das gegenseitige Abhängigkeitsverhältnis eine empfindliche Störung erleiden muß. Histologisch ist jedoch bis dahin die Ausbeute gering, mit Ausnahme von Befunden an der Hypophyse und am Thymus. Die Mehrheit der Fälle zeigt eine Eosinophilie der *Hypophyse*, doch wurde auch normale Zellzusammensetzung beobachtet *(Pich* Fall I, *Erskine* and *Rannie)* oder gar überwiegende Basophilie (*Pich* Fall II). Im eigenen Fall ist, wie bei *Tronchi*, ein Überwiegen der Hauptzellen über die Basophilen gefunden worden, wobei allerdings bei uns die Zahl der Eosinophilen keine Besonderheit aufweist. *Erskine* and *Rannie* betonen, daß allen diesen Befunden keine zu große Bedeutung geschenkt werden darf, da sie sich nicht auf eine methodisch einwandfreie Beurteilungsweise stützen können. In ihrem Fall wurde die Hypophyse nach der Methode von *Rasmussen* beurteilt, horizontal geschnitten und Schnitt für Schnitt ausgezählt, das einzige Vorgehen, das einer Kritik wirklich standhält. Was den *Thymus* anbetrifft, so wird von *Pich* betont, daß eine immer vorhandene, viel stärkere Involution als beim Normalen vorliegt, was von ihr mit der Wachstumshemmung in Zusammenhang gebracht wird. Wenn auch die histologische Ausbeute der endokrinen Organe gering ist, so kann doch mit Sicherheit auf den totalen Ausfall der ovariellen Funktion abgestellt werden, wodurch gewisse Erscheinungen ihre Erklärung finden. So wird von jeher der *geschlechtliche Infantilismus* darauf zurückgeführt (*Rößle* und *Wallart* u. a.). Die mangelnde Entwicklung der Brustdrüsen, der Warze und des Warzenhofes, das hypoplastische Genitale, das kind-

liche Vaginalepithel und das Ausbleiben der Regel wird von *Albright, Smith* and *Fraser* mit dem Ausfall der Oestrogene erklärt. Es muß jedoch auffallen, daß die sekundären Geschlechtsmerkmale fast nie vollständig ausbleiben, wie das in früheren Publikationen leichthin gesagt wurde, sondern daß in den meisten Fällen der sexuell infantile Habitus durch das wenn auch geringe Vorhandensein einer genitalen und viel seltener auch einer axillären Behaarung durchbrochen wird. *Albright* und Mitarbeiter wollen dafür gewisse NNR-Inkrete verantwortlich machen, wie sie überhaupt glauben, daß die Behaarung der sexuellen Reife nicht von der ovariellen Funktion abhängig, sondern auf androgene Hormone der NNR zurückzuführen ist. Um diese interessante Hypothese zu stützen, wird geltend gemacht, daß beim physiologischen Ausfall der ovariellen oestrogenen Inkretion in der Menopause die sexuelle Behaarung bestehen bleibt, während bei Panhypopituitarismus mit sekundärem NNR-Ausfall die Haare ausfallen. Das gleiche kann gelegentlich beim Morbus *Addison* beobachtet werden.

Kleinwuchs: Dieser ist neben dem sexuellen Infantilismus das augenfälligste und fast immer beobachtete Symptom (Ausnahme: *Erskine* and *Rannie*). Schon 1912 glaubte *Rößle* an eine gegenseitige Beziehung dieser Erscheinungen und erweiterte die übliche Reihe der schon bekannten Zwergwuchsformen um den «dysgenitalen Zwergwuchs». Als Untergruppe bezeichnet er einen «sexogenen Zwergwuchs», bei dem die Wachstumshemmung direkt oder indirekt von einem krankhaften Verhalten der Gonaden abhängig gemacht wird. Zu dieser Gruppe zählt er jenen Fall, den er später mit *Wallart* zusammen publizierte und stellt ihn dem «infantilistischen Zwergwuchs» gegenüber, der neben dem Kleinwuchs eine nicht nur auf die Genitaldrüse beschränkte, sondern allgemein endokrine Hypoplasie aufweist. *Pich* möchte die Wachstumshemmung auf dem Umweg über den Thymus erklärt haben, welcher, als mutmaßliche Wachstumsdrüse, in fast allen Fällen eine frühzeitige Involution zeige. Im übrigen wird von ihr der Eierstockmangel und die damit verbundene Korrelationsstörung im endokrinen System als die letztliche Ursache aller beobachteten Merkmale betrachtet. Wenn sich auch bei den amerikanischen Autoren *Varney, Kenyon* and *Koch* die Bezeichnung «ovarieller Zwergwuchs» (ovarian dwarfism) findet, so neigen sie doch gemeinsam mit *Wilkins* and *Fleischmann* eher dazu, den Kleinwuchs genetisch zu erklären. *Lisser, Curtis, Escamilla* and *Goldberg* kommen auf Grund der in vielen klinischen Fällen beobachteten

beigeordneten Mißbildungen zur selben Überzeugung und denken an eine hypothetische, präzis lokalisierte Chromosomenschädigung, die den Kleinwuchs mit dem ovariellen Defekt verbinde und je nach der weiteren Ausdehnung auch noch andere angeborene Schäden bewirke. Gegen die hormonale Genese sprechen ferner für *Wilkins* and *Fleischmann* die Resultate nach früher Kastration, die bekanntlich bei beiden Geschlechtern zum eunuchoiden Hochwuchs führt. Dem mag entgegengehalten werden, was von *Rößle* und *Wallart* betont wird, daß der angeborene Eierstockmangel ein von der Natur in früher Embryonalzeit angestelltes Experiment sei, das mit dem späten, groben Eingriff einer Kastration keinesfalls gleichgesetzt werden könne, da es sich um qualitativ und quantitativ verschiedene Vorgänge handle. Interessant sind immerhin gewisse Therapieerfolge des Kleinwuchses mit weiblichen Hormonen. Die für den Vergleich bedeutungsvollen Beobachtungen von angeborenem, doppelseitigem Hodenmangel sind leider äußerst spärlich und entbehren zudem noch der Sicherheit *(Priesel)*. Es ist bemerkenswert, daß zwischen dem Habitus beim ovariellen Defekt und demjenigen beim weiblichen Eunuchoidismus, abgesehen vom Größenunterschied, auch in den Proportionen Abweichungen bestehen (*Lisser* u. M.).

Eine oft auftretende, generalisierte *Osteoporose* (*Albright* u. M., *Wilkins* and *Fleischmann*, *Del Castillo*, *De la Balze* and *Argonz*, *Lisser* u. M.) ist nach *Albright* u. M. mit großer Wahrscheinlichkeit direkt auf den Ausfall der Ovarialinkrete zurückzuführen, da sie derjenigen nach der Menopause ähnlich sei. Dazu gesellen sich häufig gewisse Befunde, die man mit Sicherheit als konstitutionelle Anomalien bezeichnen kann: Hufeisenniere, Halsrippe *(Olivet)*. Rippenverwachsungen (*Olivet*, *Lisser* u. M.). Coecum mobile *(Randerath*, *Bingel)*. Mesenterium liberum et commune *(Graber)*. Polypose des Dickdarms *(Pich Fall II)*. Gefäßanomalien: Pulmonalstenose *(Graber)*. Isthmusstenose der Aorta *(Albright* u. M., *Wilkins* and *Fleischmann*, *Del Castillo* u. M., *Lisser* u. M.). Dysphagia lusoria (eigener Fall). Angeborene Minderwertigkeit des Gefäßsystems *(Olivet*, *Bingel)*. *Turner's* Syndrom: Infantilismus, starker Cubitus valgus und Sphinx-Hals (webbing neck) (*Albright* u. M., *Del Castillo* u. M., *Lisser* u. M.). Spina bifida *(Wilkins* and *Fleischmann)*. Neurofibromatose *(Pich Fall II)*. Kongenitale Augenstörungen (*Wilkins* and *Fleischmann*, *Del Castillo* u. M., *Lisser* u. M.). Facies senilis (*Del Castillo*, eigener Fall).

Viele dieser letztgenannten Beobachtungen entstammen der

Klinik. Die auf dem Kontinent geleistete Vorarbeit, welche darin besteht, den histologisch gesicherten, doppelseitigen Mangel der Ovarien zu einem bestimmten äußeren Habitus in Beziehung gebracht zu haben, ermöglichte es amerikanischen Klinikern, auf Grund der äußeren Erscheinung und entsprechender anamnestischer Daten, durch Rückschlüsse in gewissen Fällen den Ausfall der ovariellen Funktion zu vermuten und anschließend durch bestimmte biologische Testmethoden einwandfrei festzustellen. So wurde 1942 von *Varney* u. M. und fast gleichzeitig von *Albright* u. M. die Diagnose in erster Linie auf die Gonadotropinwerte im Urin abgestellt. Es hatte sich nämlich bei der Untersuchung von erwachsenen, weiblichen, kleinwüchsigen Personen von infantilem Habitus gezeigt, daß der Titer des Follikelreifungsfaktors (FSF) im Urin in gewissen Fällen sehr hoch war. Die mittleren Werte, wie man sie bei normalen, geschlechtsreifen Frauen findet, wurden beträchtlich überschritten und entsprachen denjenigen nach der Menopause oder bei weiblichen Kastraten. Diese Beziehung bildete die Grundlage für den Analogieschluß, daß bei den untersuchten Personen ebenfalls kein inkretorisch funktionsfähiges ovarielles Gewebe vorhanden sein könne. In anderen Fällen fehlte hingegen als einziger Unterschied der FSF vollständig oder war nur in Spuren nachweisbar. Das Fehlen des Gonadotropins deutete darauf hin, daß hier ein primärer Defekt der Hypophyse angenommen werden mußte, während die Ausfallerscheinungen des Ovars als sekundär zu betrachten waren. Damit war die Möglichkeit gegeben, primär hypophysäre und primär ovarielle Ursachen auseinanderzuhalten, was für die Therapie, die allerdings nur eine symptomatische sein kann, von großer Wichtigkeit ist. Es sei erwähnt, daß auf Grund dieser Methoden am Basler Frauenspital von *Kaeser* beide Krankheitsbilder diagnostiziert werden konnten. Die Richtigkeit der rein klinischen Diagnose wurde von *Wilkins* and *Fleischmann*, *Del Castillo* u. M. und *Goldberg*, *Maxwell* and *Smith* in einem großen Teil ihrer Fälle durch Biopsie bestätigt und gesichert, so daß *Del Castillo* u. M. die Ansicht vertreten, daß sich heute der Eierstockmangel einwandfrei feststellen läßt auf Grund der Anamnese, der äußeren Erscheinung und dem FSF-Titer im Urin. Zusätzlich zeigt sich fehlende oder nur ganz geringe Oestrogenausscheidung und Verminderung der 17-Ketosteroide.

5. *Entstehungsweise und Entstehungszeit*

Über die *Entstehungsweise* sind die verschiedensten Vermutungen geäußert worden, die jedoch zum großen Teil nicht sehr viel Glaubwürdigkeit besitzen, da das zur Verfügung stehende Material für bindende Aussagen zu klein ist. Eine Einteilung von *Menge* und *Öttingen* faßt die Möglichkeiten der Entstehung in drei Gruppen zusammen: 1. Der Defekt kann aplastischer Natur sein. Dann entspringt er einem primären Mangel an entsprechendem Bildungsmaterial. 2. Der Defekt kann agenetischer Natur sein. Dann ist zunächst entsprechendes Bildungsmaterial vorhanden, doch wird die Fortentwicklung der Ausgangszellen alsbald gehemmt. 3. Der Defekt kann degenerativer Natur sein. Dann kommt es zum Schwund der schon in Ausbildung begriffenen Gonaden. Je früher das Ereignis eintritt, desto leichter geht die vollständige Auflösung noch vor sich. – Alle diese Punkte können auf einem konstitutionellen Schaden beruhen, der entweder von Anfang an den Defekt bewirkt, oder aber, als vorerst latente Schwäche der Organanlage, erst später zur Auswirkung kommt mit den entsprechenden degenerativen Folgen für das Ovar. Dem entgegen steht die Auffassung, daß irgendwelche Noxen das erblich gesunde Organmaterial, ebenfalls früher oder später, angreifen und zerstören. Die verschiedenen Annahmen sollen kurz gewürdigt werden.

Die Hypothese einer *Aplasie* wird von *Kermauner* als unwahrscheinlich abgelehnt, da es sich dabei um einen solch schwerwiegenden Chromosomenschaden in den elterlichen Gameten handeln müßte, daß es wohl gar nicht zu einer Befruchtung kommen könnte. Die Gründe für diese Auffassung halten *Rößle* und *Wallart* nicht für überzeugend. Für sie hat die völlige Hemmung der Entwicklung, in Analogie zu anderen Organdefekten, mehr Wahrscheinlichkeit als ein Schaden im Idioplasma. Was für Faktoren dafür verantwortlich zu machen sind, wird von den beiden Autoren nicht näher ausgeführt. *Graber* hält die Keimdrüsenaplasie sehr wohl für möglich, wobei seine Voraussetzungen für das Zustandekommen eines solchen Ausfalles von denen *Kermauners* verschieden sind. Bei der Frage der Entstehungszeit muß genauer darauf eingegangen werden. Auch *Wilkins* and *Fleischmann* denken an Aplasie. Die Annahme von *Noxen*, die selektiv den Gonaden schaden sollen, so daß es zu Degeneration und Selbstauflösung kommt *(Schuermann)*, mag Wahres enthalten, wird doch von *Menge* und *Oettingen* auf die große Empfindlichkeit

der Keimdrüsen für Strahlen und Toxine hingewiesen. Wenig überzeugend ist die Annahme von intrauterinen Erkrankungen und Entzündungen *(Meyer)*, da man außer dem totalen Verlust der Ovarien keine einem solchen Befund wirklich angemessenen, bedeutenderen Veränderungen in der Umgebung auffinden kann. Weiterhin wurde von *Olivet* die *doppelseitige Abschnürung* der Ovarien während des Fetallebens in Erwägung gezogen, eine Ansicht, welche auch *Kermauner* für möglich hält, die jedoch unhaltbar ist. Einmal spricht die Doppelseitigkeit dagegen, ferner auch die immer vorhandene Intaktheit der Tuben, welche in Mitleidenschaft gezogen sein müßten, wie dies ausnahmslos bei mehrfach beobachteten einseitigen Abschnürungen festgestellt wurde *(Liepmann)*. Auch die Vorstellung von *hormonalen* und *fermentativen Schädigungen* auf Grund einer unbekannten Unverträglichkeit *(Menge* und *Oettingen)* ist ziemlich gesucht. Am allgemeinsten vertreten ist die Ansicht, daß die Geschlechtszellen der in früher Entwicklung begriffenen Ovarien durch *konstitutionelle Minderwertigkeit* untergehen und die Degeneration der Gonaden nach sich ziehen. Es muß betont werden, daß diese Möglichkeiten von den einzelnen Autoren mit allem Vorbehalt aufgeführt werden.

Auch an die *Intersexualitätslehre* von *Goldschmidt* ist bei der Deutung des Defektes gedacht worden. So stellen *Rößle* und *Wallart*, mehr der Vollständigkeit halber als überzeugt, die knifflige Frage, ob die in ihrem Fall beobachtete Hypertrophie von Anteilen des *Wolff'schen* Systems – das stark entwickelte Rete, die nebenhodenartige Epoophoronformation – wohl darauf hinwiesen, daß sich die von ihnen beschriebene weibliche Person «auf dem ersten Stück des Weges zur Männlichkeit» befunden habe. Indessen kommen die beiden Autoren eher zu einer Ablehnung von Spekulationen auf dieser Grundlage. Sie halten es für wahrscheinlich, daß diese Bildungen auf den funktionellen Ausfall der Ovarien zurückgeführt werden können, was auch *Graber* annimmt. Auch *Pich* denkt an die *Goldschmidt'sche* Lehre bzw. ihre Übertragung auf die Verhältnisse beim Menschen durch *Moszkowicz*, da sie in ihren Fällen gewisse heterosexuelle, männliche Merkmale findet, die möglicherweise mit einem frühzeitig erworbenen Geschlechtsumschlag zu erklären wären. Ferner führt *Pich* aus: «Nach *Goldschmidt* könnte ein Keimdrüsenmangel dann zustande kommen, wenn überhaupt keine Epistase im Chromosomenbestand der befruchteten Eizelle und damit im werdenden Organismus vorliegt, also die Valenzen M und F sich gleich verhalten.

Dann wäre die Möglichkeit gegeben, daß im Keimling das Keimdrüsenfeld zwar angelegt wird, Urgeschlechtszellen hier einwandern, aber nicht die Bildung einer normalen Keimdrüse induzieren, weil eben die Epistase fehlt.» – Nun ist aber, wie wir gesehen haben, das Genitale in den meisten Fällen ausgesprochen weiblich, wenn auch unterentwickelt, woran die geringfügigen «heterosexuellen, männlichen Merkmale» nichts ändern können, ganz abgesehen davon, daß sich darüber streiten läßt, ob man jene Bildungen überhaupt so bezeichnen darf. Wir glauben nämlich mit *Graber*, daß es sich dabei eher um eine «neutrale» Weiterdifferenzierung handelt von Urnierenresten, die durch den Ausfall der ovariellen Inkretion nicht zur Rückbildung gezwungen wurden, was im Normalen wahrscheinlich zu geschehen pflegt. Wäre eine männlich gerichtete Tendenz wirklich vorhanden, dann müßte sie auf Grund der von *Pich* angenommenen mangelnden Epistase einer der beiden Valenzen M und F ein solch starkes Ausmaß annehmen, daß wir geschlechtlich unbestimmbare Intersexe ohne Gonaden vor uns hätten. Gerade das aber ist keineswegs der Fall. Wir möchten daher die Meinung vertreten, daß der doppelseitige Eierstockmangel mit den Lehren von der Intersexualität nichts zu tun hat! – Man hat sich den Verlauf auch noch so vorgestellt, daß das Geschlecht weiblich festgelegt wird, später aber durch die Erschöpfung der entsprechenden Epistase ein Geschlechtsumschlag nach der männlichen Seite erfolgt mit dem Untergang des Ovars und einer nachträglichen Stimulierung gewisser Anteile, die dem neuen, kraftvolleren Geschlecht entsprechen. Äußerst fragwürdig ist dabei die Vorstellung, daß die Gonaden infolge eines Geschlechtsumschlages vollständig verschwinden sollen. Dies ließe sich verstehen, wenn aus einer Keimdrüsenanlage nur ein Ovar oder nur ein Hoden entstehen könnte. Dem ist aber nicht so, denn es ist bekannt, daß je nach der geschlechtlichen Tendenz, die in der Keimdrüse manifest wird, sich entweder ein Hoden oder ein Ovar entwickeln kann. Unter solchen Voraussetzungen würde sich wohl ein sexueller Umbau verstehen lassen, nicht aber ein gänzliches Verschwinden der Gonaden. – Bei all diesen Versuchen, den Defekt mit der Lehre von der Intersexualität zu erklären, bekommt man den Eindruck, daß in einem trüben Wust von Unklarheiten vergeblich nach sauberen Tatsachen gesucht wird, besonders, da auf Grund der gleichen Theorie vom selben Autor ohne weiteres diametrale Möglichkeiten erwogen werden können. *Albeaux-Fernet* vertritt, vom klinischen Standpunkt, die Hypothese einer mütterlichen Erkrankung, die über eine Meningo-

Encephalitis zur Schädigung des Diencephalons und der Hypophyse der Frucht führe. Die dadurch bedingten Sekretionsstörungen zögen Ausfallerscheinungen an den Erfolgsorganen nach sich, hier an der weiblichen Keimdrüse. Diese Hypothese stützt sich auf zwei Fälle, bei denen durch Trepanation abgelaufene Meningitiden nachgewiesen werden konnten und durch die Punktion cystischer Bildungen in der Gegend der Sella der genitale Infantilismus gebessert werden konnte.

Was die *Entstehungszeit* des Defektes anbelangt, so scheint sich die Vermutung von *Roeßle* und *Wallart*, daß es sich um ein frühfetales Ereignis handeln müsse, auf Grund neuerer Erkenntnisse zu bewahrheiten. Der Fall *Grabers* verdient deshalb besonderes Interesse, da es sich um ein 9 Wochen altes Mädchen handelt, während bis dahin, unter Weglassung aller unsicheren Fälle, nur erwachsene Personen beschrieben worden waren. Hier kann die Entstehung des Defektes mit Sicherheit in das Fetalleben verwiesen werden. Darüber hinaus aber verlegt der Autor den gesuchten Zeitpunkt in den ersten Fetalmonat. Seine Argumente stützen sich auf die Erkenntnisse der Entwicklungsgeschichte: Die Tatsache, daß keine Keimdrüsen zur Entwicklung gelangten, wird damit erklärt, daß keine embryonalen Keimzellen (Urgeschlechtszellen) in das vorbereitete Keimdrüsenfeld einwanderten, welches sich bei etwa 5 bis 7 mm langen Embryonen durch Vermehrung der Epithellagen von der Umgebung abzugrenzen beginnt und zur Keimleiste oder Keimfalte wird. Diese liegt am medialen Umfang der Urogenitalfalte und lateral von der Radix Mesenterii. Die Urgeschlechtszellen stammen aus dem entodermalen Epithel des Dottersackes und wandern mit zunehmender Größe des Embryos aus dem Entoderm in das Mesoderm, in die Urogenitalfalte ein. Sie sollen den «formativen Reiz» für die weitere Ausgestaltung der Keimleiste zur reifen Keimdrüse bilden *(Fischel)*. Diese Auffassung wird gestützt durch Versuche verschiedener Forscher. So konnte von *Reagan* an sehr jungen Hühnerembryonen gezeigt werden, daß nach der Exstirpation jener Territorien, in denen sich die Urkeimzellen entwickeln, keine Auswanderung solcher Zellen in die primitive Keimfalte stattfindet und sich in der Folge auch keine Gonade entwickelt. Die Keimleiste bleibt in solchen Fällen als primitive Formation bestehen, die nur Stromazellen enthält und von einem niederen «Keimepithel» bedeckt ist. *Benoit*, der den Entstehungsort der Urkeimzellen mit ultravioletten Strahlen zerstörte, erhielt dasselbe Resultat. Es scheint demnach festzustehen, daß sich ohne Ur-

geschlechtszellen keine Gonaden entwickeln. Als Stütze dieser Ansicht mag die von *Fischel* angegebene Tatsache dienen, daß noch nie sterile Keimdrüsen, d. h. geschlechtszellenlose und dennoch groß gewordene Organe gefunden wurden. – Die Einwanderung der Urgeschlechtszellen in die Keimfalte ist bei 9 mm langen Embryonen beendet *(Politzer)*, und erst jetzt beginnt die weitere Differenzierung zur eigentlichen Gonade unter starker craniocaudaler Einengung der Anlage. Da nun in seinem Fall und in anderen Fällen kein Keimdrüsengewebe gefunden werden konnte, sondern nur die undifferenzierten Keimleisten vorlagen, wurde von *Graber* geschlossen, «daß die Urgeschlechtszellen als Organisatoren der Keimdrüsenanlage gefehlt haben und es aus diesem Grunde nicht zur Bildung eines Ovars kommen konnte». Die Tatsache, daß auch die histologische Durchsuchung jener Gebiete, die für versprengte Urgeschlechtszellen und Keimdrüsengewebe in Frage kommen konnten, ergebnislos verlief *(Schürmann, Rößle* und *Wallart, Graber)*, führte zum weiteren Schluß, daß die Urgeschlechtszellen schon *vor* dem Beginn ihrer Wanderung in die Keimdrüsenanlage zugrunde gegangen sind. Dies alles bringt *Graber* zur Überzeugung, daß die Entstehung des Defektes zumindest in den ersten Fetalmonat zu verlegen sei, denn innerhalb dieser Zeit entwickle sich ein Embryo zu einer Länge von 10 mm, und die Einwanderung der Urgeschlechtszellen müßte in diesem Stadium abgeschlossen sein. Die Frage nach der Ursache ihrer Zerstörung läßt der Autor offen, doch ist wohl am ehesten ein Keimschaden anzunehmen.

6. Die geschlechtliche Erscheinungsform

Beim Menschen, wie bei fast allen diploiden Organismen, wird das Geschlecht genotypisch bestimmt, und zwar auf Grund der Erbmechanismen des bekannten Drosophila-Schemas. Bei der Verschmelzung verschiedengeschlechtlicher, haploider Gameten entscheidet sich die Richtung der sexuellen Entwicklung des aus der Zygote entstehenden diploiden Organismus. Das männliche – heterogametische – Geschlecht bringt zweierlei Gameten hervor: männlich bestimmende (M) und weiblich bestimmende (F) Formen. Durch ihre Vereinigung mit den untereinander gleichartigen Gameten (F) des weiblichen – homogametischen – Geschlechtes entstehen männliche oder weibliche Individuen, je nachdem ob Geschlechtszellen verschiedener Tendenz (MF) oder gleicher Tendenz

(FF) zusammenkommen. Die den Gameten innewohnenden, erblich festgelegten geschlechtlichen Tendenzen M und F sind jedoch nicht als jene Erbfaktoren zu betrachten, welche für die Ausbildung der eigentlichen spezifischen Geschlechtsmerkmale verantwortlich sind. Bei ihnen handelt es sich vielmehr bloß um geschlechts*bestimmende* Erbfaktoren, um «Realisatoren» des Geschlechtes. Ihre Wirkung besteht darin, je nach ihrer Kombination in der Zygote zu veranlassen, daß entweder nur die männlichen oder nur die weiblichen Eigenschaften zur vollen Entfaltung kommen. Diese Eigenschaften selbst werden jedoch mit dem fundamentalen Gesetz von der bisexuellen Potenz erklärt, das durch *Hartmann* so formuliert wird: «Jeder Organismus und jede Zelle (ob diploid oder haploid, Keimbahn- oder Somazelle) ist prinzipiell bisexuell und kann (sei es phänotypisch oder genotypisch bedingt) entweder in weiblicher oder in männlicher Richtung reagieren.» So enthält nach *Correns* eine jede Zelle ein zwar nicht faßliches, aber indirekt beweisbares «A-G-System», dessen beide Potenzen A und G sich gegenseitig die Waage halten. Die A-Potenz umfaßt jenen Gen-Komplex, der für die Ausbildung der primären männlichen Geschlechtsorgane, die G-Potenz jenen Gen-Komplex, der für die Ausbildung der primären weiblichen Geschlechtsorgane verantwortlich ist. Je nach der Kombination der Realisatoren M und F und der daraus resultierenden sexuellen Tendenz in der Zygote kommen entweder die A-Potenzen oder die G-Potenzen zum Durchbruch. Diese manifestieren sich allerdings nur an den Geschlechtsorganen.

Diese Tatsachen leiten von der Vererbungslehre zur Entwicklungsmechanik über, die von einer anderen Seite an das Problem herantritt. – Auf Grund territorialer, entwicklungsmechanischer Potenzen kommt es unter anderem auch zur Anlage eines Fortpflanzungssystems. Zu einer gewissen Zeit beginnt sich das eine Geschlecht durchzusetzen, und es wird möglich, eine Geschlechtsdiagnose zu stellen. Der Genetiker erklärt sich diesen Vorgang mit dem Überwiegen entweder der M- oder F-Realisatoren, die in irgendeiner Weise einzuwirken vermögen. Wie dies geschieht, stellt man sich verschieden vor: *Witschi* ist der Ansicht, daß die genetische sexuelle Konstitution der embryonalen Keimzellen allein nicht genüge, um deren Entwicklung entweder zu Eiern oder zu Spermien zu garantieren. Darüber entscheide vielmehr erst ihre Lage innerhalb der Gewebe der Gonadenanlage. Diese setzt sich aus zwei hauptsächlichen Gewebsarten zusammen, welche sich geschlechtlich entgegengesetzt

verhalten: Das Coelomepithel bildet das Rindengewebe, den Cortexteil der Gonade, dessen überwiegendes Wachstum zur Bildung eines Ovars führt. Die Retestränge, die wahrscheinlich aus dem Urnierenblastem einwachsen *(Wallart)* bilden das Markgewebe, die Medulla, deren überwiegendes Wachstum zur Bildung eines Hodens führt. In denjenigen Anteil, der unter «Behinderung» des anderen das stärkere Wachstum zeigt, wandern die Urgeschlechtszellen ein. Dieses stärkere Wachstum des einen Anteils konnte durch äußere, künstliche Einflüsse zugunsten des anderen unterdrückt werden, und die Keimzellen wanderten, trotz ihrer genetisch anderen Bestimmung in die heterologe, frisch auswachsende Zone aus und bildeten dem neuen Gewebsmilieu entsprechende Gameten. Dieses merkwürdige Ergebnis läßt *Witschi*, der solche Versuche mit Amphibien durchführte, vermuten, daß die Urgeschlechtszellen als sexuell indifferent zu betrachten seien und daß die genetische sexuelle Konstitution nur die Entwicklung der geschlechtsdifferenzierenden Gonadengewebe – Cortex oder Medulla – bestimme und daß alle weitere Differenzierung, auch die der Keimzellen selbst, von spezifischen morphogenetischen Substanzen abhänge, die von Cortex oder Medulla produziert würden: «Cortexin» und «Medullarin». *Witschi* glaubt an drei verschiedene Wirkstoffe, die bei der sexuellen Differenzierung der Wirbeltiere in Aktion treten: 1. Die primären Genstoffe der M-F-Realisatoren, die ihre Wirkung in der Gonadenanlage entfalten sollen. 2. Die embryonalen Stoffe von Cortex und Medulla, welche durch die ersteren ausgelöst werden sollen. 3. Die eigentlichen Geschlechtshormone. *Hartmann* glaubt hingegen, daß man auch ohne Medullarin und Cortexin auskommen könne, da eine direkte Steuerung der Entwicklung des geschlechtsspezifischen Gonadengewebes durch die M-F-Realisatoren denkbar sei. *Dantschakoff* hält die eigentlichen Geschlechtshormone und die embryonalen Bildungsstoffe für identisch. *Goldschmidt* glaubt auch an drei verschiedene Stoffgruppen, verteilt sie jedoch anders als *Witschi*. Alle diese Hypothesen möchten von den Erkenntnissen der Geschlechtsvererbung zu den Befunden der Entwicklungsmechanik eine Brücke schlagen. Daß es sich dabei heute erst um behelfsmäßige Konstruktionen handelt, muß klar festgehalten werden!

Viele Tierversuche wurden ausgeführt, um die Frage der geschlechtlichen Formung zu lösen. Schon im Jahre 1903 wurde von *Bouin* et *Ancel* postuliert, daß die Zwischenzellen im Hoden des Schweines eine nicht nur für das Geschlecht dieser Drüse, son-

dern auch für das übrige Genitale bestimmende und entwickelnde Funktion ausüben. Diese Auffassung wurde von *Lillie* 1916 und von *Keller* und *Tandler* ebenfalls 1916 weiterentwickelt. Sie beschrieben Beobachtungen an geschlechtlich ungleichen Zwillingskälbern, welche durch die Allantoisblutgefäße miteinander verbunden waren und dadurch einen gegenseitigen Blutaustausch hatten. Beim Weibchen wurden die heterologen sexuellen Merkmale stimuliert, was mit der Einwirkung der übertretenden männlichen Hormone erklärt wurde. Diese Arbeit bildet den Ausgangspunkt für die Theorie von der sexuell formierenden Tätigkeit embryonaler Geschlechtshormone. In neuster Zeit zeigte *Jost* durch raffinierte Kastrationsversuche am Kaninchen in utero, daß sich weibliche und männliche Kastrate zu einem gemeinsamen Typus entwickelten, der deutlich weibliche Züge aufwies. Er vermutet die Existenz einer neutralen geschlechtlichen Erscheinungsform. *Raynaud* zeigte auf Grund von Injektionsversuchen an Mäusen ebenfalls, daß sich durch gegengeschlechtliche Hormone auch die gegengeschlechtlichen Kanalsysteme stimulieren lassen. Interessant dabei ist, daß sich die Gonade kaum umstimmen ließ, während der Sinus urogenitalis und die äußeren Geschlechtsorgane, die geschlechtlich bipotenziell sind, sich beliebig beeinflussen ließen. Auch *Raynaud* glaubt an primäre Stoffe, welche der Geschlechtsdrüse ihre Spezifität verleihen, die dann aber ihrerseits selbständig die Differenzierung der abführenden Kanäle bestimmt und leitet. Die Bedeutung der genetischen Faktoren wird durch die klassischen Umstimmungsversuche von *Dantschakoff* erhellt. Sie applizierte sehr jungen Hühnerembryonen Follikulin in den Allantoissack. In der Folge schlüpften nur weibliche Hühner aus, von denen sich jedoch die genetisch männlichen nach einiger Zeit wieder ihrem Geschlecht gemäß umbildeten. Gleiche Resultate finden sich bei *Wolff*. *Moore* dagegen lehnt eine embryonale hormonale Beeinflussung der sexuellen Frühentwicklung durch die Gonaden ab. Seine Meinung stützt sich auf die merkwürdigen Ergebnisse bei Kastrationsversuchen am Opossum. Da sich auch nach den sehr frühe vorgenommenen Eingriffen sowohl die weiblichen Geschlechtswege bei den Weibchen als auch die männlichen Kanäle bei den Männchen bis zu einem gewissen Punkt ohne jede Störung weiterentwickelten, nimmt *Moore* für die geschlechtliche Frühentwicklung den direkten Eingriff genetischer Mechanismen an.

Diese sich widersprechenden Ergebnisse, gewonnen durch verschiedene Methoden an den verschiedensten Tieren, können wir natürlich

für den Menschen kaum verwerten. Immerhin sind Vergleiche höchst interessant. So sehen wir, daß unser Fall am ehesten den künstlich provozierten Befunden der Versuche *Moores* zu vergleichen ist. Auch wir möchten annehmen, daß die frühe Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane gänzlich durch direkt einwirkende, genetische Faktoren gesteuert wird. Nicht auszuschließen ist allerdings eine möglicherweise vorhandene, intrauterine Einwirkung mütterlicher Hormone. Die eigentlichen weiblichen Sexualhormone treten wahrscheinlich später auf, unterstützen die genetisch bestimmte, morphologisch schon angebahnte Erscheinungsform und führen sie zur Reife.

Zusammenfassung

1. Es wurde der doppelseitige Mangel der Eierstöcke bei einer erwachsenen, kleinwüchsigen Person beschrieben, verbunden mit einem allgemeinen Infantilismus der Erscheinung und vor allem der Genitalorgane, ohne daß im übrigen gewichtigere Mißbildungen zu finden waren.

2. Unsere Untersuchungen zeigten, daß die Abkömmlinge des *Müller'schen* Systems regelrecht angelegt waren. Ebenso fanden sich typische Rudimente des *Wolff'schen* Systems und eine primitive Keimleiste, in der keine Spur von Keimdrüsenparenchym nachgewiesen werden konnte. Dies mag dafür sprechen, daß der Ursprung des ovariellen Defektes wohl auf die im frühesten Embryonalleben ausbleibende Einwanderung gewisser zelliger Elemente zurückzuführen ist, welche für die Ausbildung der Gonadenanlage zur reifen Drüse verantwortlich zu machen sind. Die Ursachen dieses fehlerhaften Geschehens sind unbekannt.

3. Die Tatsache, daß im übrigen ein unzweideutig weibliches, wenn auch infantiles Genitale vorlag, läßt uns vermuten, daß dieses durch *direkte* genetische Mechanismen ohne den Umweg über die ovarielle Inkretion angelegt und bis zu einem gewissen Stand der Entwicklung gefördert wurde.

4. Der ovarielle Defekt hat mit der Intersexualität nichts zu tun.

Summary

(1) Absence of both ovaries in an adult, small built person, combined with general infantilism of the whole appearance and especially

of the genital organs, without any other important malformations, is described.

(2) Our examinations showed that the origins of Müller's system were normally established. There were also characteristic rudiments of Wolff's system and a primitive germinal crest where no trace of germinal gland parenchyma could be proved. This may lead to the conclusion that the origin of the ovarian deficiency has probably to be traced back to the wanting immigration of certain cellular elements during the earliest embryonic life, which are responsible for the development of the gonatropic anlage to the mature gland. The causes of this occurrence are unknown.

(3) The fact that an unambiguous female although infantile genital organ has existed makes it probable that it originated from direct genetic mechanisms without ovarian incretion which also encouraged it up to a certain degree of development.

(4) The ovarian deficiency has no connection with intersexuality.

Résumé

1° Description d'un cas d'absence bilatérale d'ovaires chez une femme adulte de type infantile qui, toutefois, ne présentait pas d'autres malformations importantes.

2° Les dérivés mulleriens étaient normaux. Nous avons également trouvé des ébauches typiques des dérivés wolffiens, ainsi qu'un epithelium germinatif primitif au niveau duquel nous n'avons pu mettre en évidence la moindre trace de parenchyme germinatif. Cette constation semble indiquer que la malformation est due à l'absence de migration, aux stades embryonnaires primitifs, de certains éléments cellulaires. Ces cellules seraient responsables du développement des gonades. Les causes de ce processus sont inconnues.

3° La présence d'un appareil génital, certes infantile, mais indiscutablement féminin, nous fait penser que cet appareil est mis en place et développé jusqu'à un certain stade par un mécanisme purement génétique.

4° L'absence d'ovaires est sans rapport avec l'intersexualité.

Literaturverzeichnis

Albeaux-Fernet, M. et *J. Deribreux:* Bull. de la soc. méd. des Hôpitaux de Paris. – *Albright, F., P. H. Smith, R. Fraser:* Am. J. M. Sc. *204:* 625 (1942). – *Benoit, J:* Proc.

2nd internat. congress for sex research, London 1930, Seite 162. – *Bingel, A.:* Frankf. Zs. f. Path. *56:* 534 (1942). – *Bouin, P., P. Ancel:* Compt. rend. hebd. soc. de biol. *55:* 1397, 1682 (1903). – *Correns, K. E.:* Zit. nach Hartmann, M. – *Dantschakoff, V.:* Zs. f. Zellforschung u. mikr. Anat. *15:* 581 (1932); Compt. rend. hebd. acad. d. sc. *202:* 879, 1112 (1936). – *Del Castillo, E. B., F. A. de la Balze, J. Argonz:* J. clin. endocrinol. *7:* 385 (1947). – *Erskine, C. A., I. Rannie:* Arch. of path. *42:* 381 (1946). – *Fischel, A.:* «Lehrbuch der Entwicklung des Menschen.» Berlin, Springer, 1929. Zs. Anat. *92:* 34 (1930). – *Goldberg, M. B., A. F. Maxwell, P. H. Smith:* J. clin. endocrinol. *7:* 11 (1947). – *Goldschmidt, R.:* «Die sexuellen Zwischenstufen.» Berlin, Springer, 1931. – *Graber, H.:* Virchow's Arch. f. path. Anat. *299:* 80 (1937). – *Hartmann, M.:* «Die Sexualität.» Jena, Fischer, 1943. – *Jost, A.:* Arch. d'Anat. micr. et de morphol. expérim. *36:* 151, 242, 271 (1946/47). – *Käser, O.:* Gynäkologia *127:* 220 (1949). – *Keller, K., J. Tandler:* Wiener tierärztl. Monatsschr. *3:* 513 (1916). – *Kermauner, F.:* Ziegler's Beitr. *54:* 478 (1912).; Handb. d. Biol. u. Path. d. Weibes v. Halban-Seitz *3:* 281 (1924). – *Liepmann, W.:* Handb. d. ges. Frauenheilk. *2:* 184 (1914). – *Lillie, J. R.:* J. exp. zool. *23:* 371 (1917). – *Lisser, H., L. E. Curtis, R. F. Escamilla, M. B. Goldberg:* J. clin. endocrinol. *7:* 665 (1947). – *Menge, K., Kj. Öttingen:* Handb. d. Gynäk. v. Stoeckel *1:* 519 (1930). – *Meyer, R.:* Virchow's Arch. f. path. Anat. *255:* 33 (1925). – *Mihalkovics, G. V.:* Zit. nach Rößle u. Wallart. – *Miller, J.:* Handb. d. spez. path. Anat. v. Lubarsch-Henke *7/3:* 1 (1937). – *Moore, C. R.:* J. exp. zool. *94:* 415 (1943); Am. naturalist *78:* 97 (1944); J. clin. endocrinol. *4:* 135 (1944). – *Morgagni, G. B.:* «De sedibus et causis morborum per anatomen indigatis libri quinque.» Venetiis 1761. – *Moszkowicz, L.:* Wiener klin. Wochenschr. *49:* 545 (1936). – *Olivet, J.:* Frankf. Zs. f. Path. *29:* 477 (1923). – *Pela, G.:* Endocrinologia e pathologia constitutionale *10:* 558 (1935). – *Pich, G.:* Ziegler's Beitr. *98:* 218 (1937). – *Politzer, G.:* Zit. nach Graber, H. – *Priesel, A.:* Handbuch d. spez. path. Anat. von Henke-Lubarsch *6/3:* 1 (1931). – *Randerath, E.:* Virchow's Arch. f. path. Anat. *254:* 798 (1925). – *Rasmussen, A. T.:* Am. J. path. *9:* 459 (1933). – *Raynaud, A.:* «Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de souris.» Paris, Hermann, 1942. – *Reagan, F. P.:* Anat. rec. *11:* 489 (1916/17). – *Rößle, R.:* «Wachstum und Altern.» München, Bergmann, 1922. – *Rößle, R., J. Wallart:* Ziegler's Beitr. *84:* 401 (1930). – *Schürmann, P.:* Virchow's Arch. f. path. Anat. *263:* 649 (1927). – *Tronchi, L.:* Riv. ital. di ginecol. *21:* 627 (1938). – *Turner, H. H.:* Endocrinology *23:* 566 (1938). – *Varney, R. F., A. R. Kenyon, F. C. Koch:* J. clin. endocrinol. *2:* 137 (1942). *Wallart, J.:* Arch. f. Gynäk. *143:* 176 (1930); Arch. f. Gynäk. *154:* 206 (1933); Bull. histol. appl. *10:* 55 (1933). – *Wilkins, L., W. Fleischmann:* J. clin. endocrinol. *4:* 357 (1944). – *Winiwarter, H., G. Sainmont:* Zit. nach Rößle und Wallart. – *Witschi, E.:* «Sex and internal secretions.» Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1934 (im Besitz der Library of the University College Leicester). – *Wolff, E.:* Arch. d'anat., d'histol. et d'embryol. *23:* 1 (1936).